Ozonolyse von Diacetylgitoxigenin

Teildruck der

INAUGURALDISSERTATION

zur Erlangung der philosophischen Doktorwürde
vorgelegt der
Philosophisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät
der Universität Basel

von

MOHAMMED EL SAYED RAGAB
aus Samanoud (Ägypten V. A. R.)

Basel
Buchdruckerei Birkhäuser AG.
1962

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41546005_0120

Ozonolyse von Diacetylgitoxigenin

Teildruck der

INAUGURALDISSERTATION

zur Erlangung der philosophischen Doktorwürde
vorgelegt der
Philosophisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät
der Universität Basel

von

MOHAMMED EL SAYED RAGAB
aus Samanoud (Ägypten V. A. R.)

Basel
Buchdruckerei Birkhäuser AG.
1962

Genehmigt von der Philosophisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät auf Antrag der Herren Professoren Dr. K. MEYER und Dr. T. REICHSTEIN.

Basel, den 26. Juni 1962

Prof. Dr. M. EICHLER
Dekan

Herrn MOHAMMED EL SAYED RAGAB wurde von der Philosophisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät der Universität Basel am 26. Juni 1962 erlaubt, diesen Teildruck seiner am 26. Juni 1962 genehmigten Inauguraldissertation drucken zu lassen. Die vollinhaltliche Arbeit mit dem Titel:

«1. Teil: *Ozonolyse von Diacetylgitoxigenin*
2. Teil: *16-epi-Gitoxigenin und 3-Acetyl-17βH-gitoxigenin*
3. Teil: *14β-Artebufogenin*»

kann eingesehen oder entliehen werden:

1. im Pharmazeutischen Institut der Universität Basel;
2. in der Universitätsbibliothek Basel;
3. in der Schweizerischen Landesbibliothek in Bern.

R. UNIV. BIBLIOTHEEK LEIDEN

Separatabdruck aus Helvetica Chimica Acta, Volumen XLV,
Fasciculus primus, 1962

Meinen lieben Eltern und allen,
die zu meiner Ausbildung beigetragen haben

Für den Abbau der Carden-(20:22)-olide hat sich vor allem das von MEYER & REICHSTEIN[2]) beschriebene Verfahren der Ozonolyse bewährt, das seither in zahlreichen Fällen vor allem zur Konstitutionsaufklärung solcher Naturstoffe mit Erfolg angewandt wurde. Eine Ausnahme bildete bisher einzig das Gitoxigenin, bei dem diese Abbaumethode nicht so glatt und übersichtlich verlief[1]), wie dies bei den bis anhin beschriebenen Beispielen[3]) der Fall war. Wohl wurde die dem Gitoxigenin bzw. seinem Diacetylderivat zugrunde liegende Ätiansäure XVII gebildet, aber jeweils nur in mässiger Ausbeute. Daneben entstanden in beträchtlichen Mengen noch andere Abbauprodukte, deren Konstitution nicht geklärt werden konnte[1]). Wir haben deshalb diese Abbauversuche nochmals aufgenommen und berichten im folgenden über die dabei erzielten neuen Ergebnisse.

I. «Nebenprodukt A»[1])

Nach Ozonisierung von 3,16-Di-O-acetyl-gitoxigenin (I) und reduktiver Spaltung des rohen Ozonids war – vor allem bei Einwirkung von *viel überschüssigem* Ozon – neben dem Glykolsäureester II eine als «Nebenprodukt A» bezeichnete Substanz erhalten worden, deren C- und H-Werte sehr gut auf die Formel $C_{25}H_{38}O_7$ passen. Diese Substanz reduziert Silberdiamminlösung rasch und stark und zeigt im UV. selektive Absorption bei 282 mμ mit log $\varepsilon = 1{,}72$ (in Alkohol), was für das Vorliegen eines Ketols spricht. Der nun durchgeführte Perjodatabbau gab *in geringer Menge*[4]) eine Säure, die durch Methylierung den bekannten 3β,16β-Diacetoxy-14-hydroxy-5β,14β,17αH-ätiansäure-methylester (XVIII)[5]) ergab. Dem «Nebenprodukt A»

[1]) I. Mitteilung: M. ZINGG & K. MEYER, Helv. *43*, 145 (1960).

[2]) K. MEYER & T. REICHSTEIN, Helv. *30*, 1508 (1947).

[3]) Eine Literaturzusammenstellung hierüber findet sich bei [1]) unter Anm. 14, pag. 147.

[4]) Solche Ketole lassen sich üblicherweise durch Perjodat quantitativ zu den entsprechenden Ätiansäuren abbauen. Wenn das vorliegende Ketol nur zu etwa 35% Säure gab, so kann dafür nur die 16β-ständige Estergruppe verantwortlich gemacht werden (siehe weiter unten).

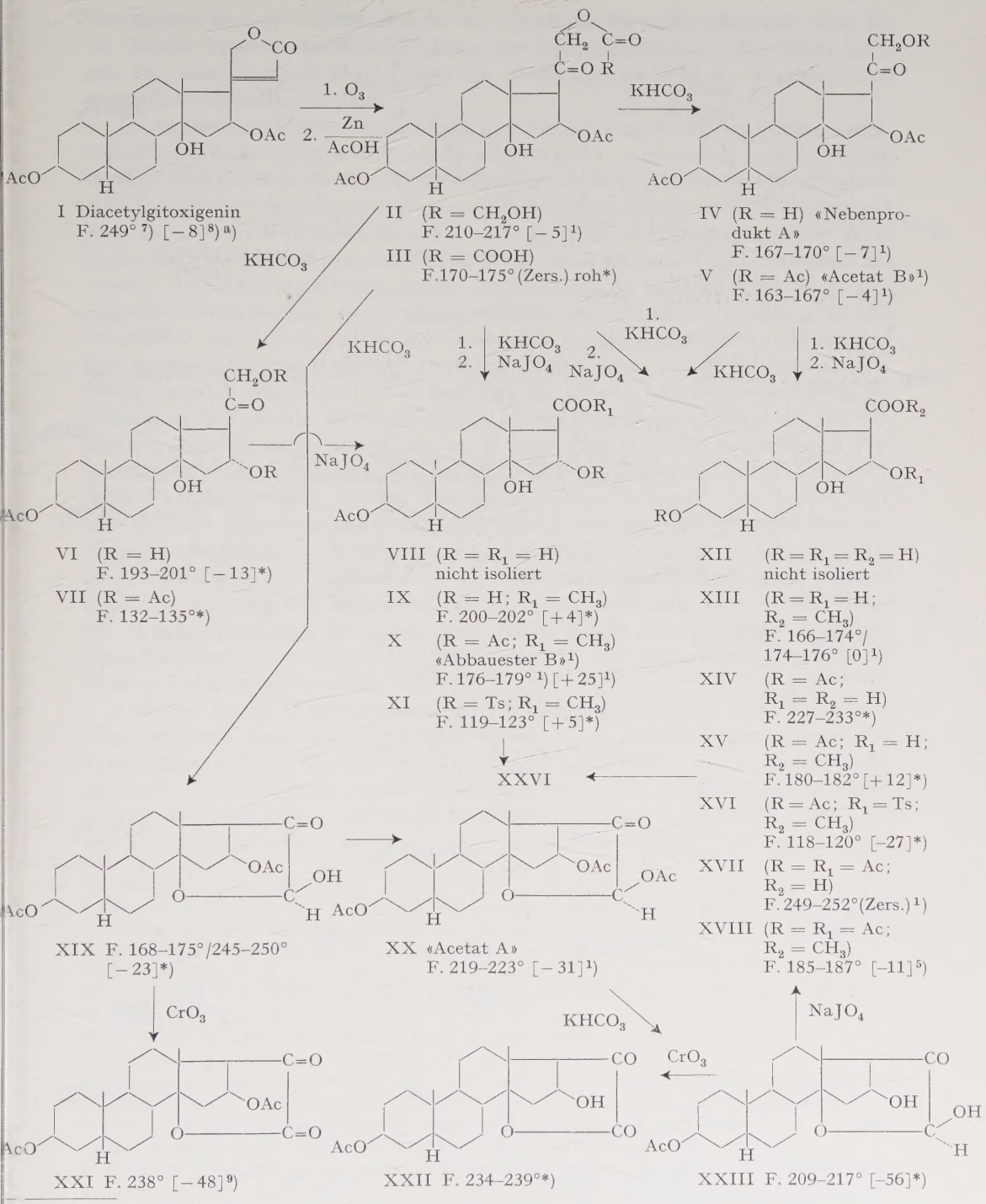
[5]) K. MEYER, Helv. *29*, 718 (1946); vgl. auch H. HIRSCHMANN & F. B. HIRSCHMANN, J. Amer. chem. Soc. *78*, 3755 (1956).

kommt somit Formel IV zu; dementsprechend gab die Acetylierung von IV die 21-O-Acetylverbindung V, die sich als identisch mit dem früher[1]) beschriebenen «*Acetat B*» erwies.

II. «Acetat A»[1])

Bei *vorsichtiger* Ozonisierung von Di-O-acetyl-gitoxigenin (I) mit jeweils *geringem Überschuss* an Ozon wurde neben wenig (etwa 10%) IV in guter Ausbeute (rund 90%) der Glykolsäureester II gebildet[1]). Verseifung des letzteren mit $KHCO_3$ in Methylcellosolve-Methanol-Wasser (II ist schwer löslich in den für solche Verseifungen gebräuchlichen Methanol-Wasser-Gemischen) gab nicht wie gewöhnlich[3]) ein einheitliches Ketol (entsprechend IV), sondern ein Gemisch von Verseifungsprodukten, von welchen wenigstens 2 nach Acetylierung mit Hilfe der chromatographischen Aufteilung an Silicagel als einheitliche Acetylverbindungen isoliert und charakterisiert werden konnten. Sie wurden als «Acetat A» und «Acetat B» bezeichnet. Nur das «Acetat B», dem ja die Formel V zukommt, reduziert Silberdiamminlösung rasch und stark; das «Acetat A» dagegen gibt mit diesem Reagenz erst nach längerem Stehen eine schwache Dunkelfärbung. Im UV. zeigt diese Substanz selektive Absorption mit einem Maximum bei 300 mμ mit log $\varepsilon = 1{,}67$ (in Alkohol), womit sie sich spektral nur wenig vom «Acetat B» (IV) unterscheidet. Da die den Acetaten A und B zugrunde liegenden Hydroxyverbindungen aus der gleichen Muttersubstanz II durch Einwirkung von $KHCO_3$ hervorgehen, war anzunehmen, dass bei der Umwandlung in diejenige Hydroxylverbindung, die das «Acetat A» gibt, die Substanz II durch Hydrogencarbonat ausser der zu erwartenden teilweisen Verseifung der Estergruppen noch eine weitere Veränderung erfahren hat. Wir untersuchten deshalb das Verhalten des Ketols IV gegenüber $KHCO_3$ und fanden, dass aus IV in einem ganz beträchtlichen Ausmass – etwa zu 35% – Säuren gebildet werden[6]). Diese liessen sich als Methylester durch Chromatographie auftrennen. Der zuerst eluierte Ester vom Smp. 176–178° war identisch mit dem Ester XV, der durch partielle Verseifung der Säure XVII mit K_2CO_3 und nachfolgende Methylierung leicht erhältlich und dessen Konstitution damit gesichert ist. Die dem Ester XV im Chromatogramm folgende Substanz vom Smp. 200–202° stellte die 16-Hydroxyverbindung IX dar. Die Konstitutionsermittlung der letzteren und die Deutung ihrer Bildung wird weiter unten dargelegt. – Die bei der Einwirkung von $KHCO_3$ auf IV erhaltenen neutralen Anteile (65%) wurden mit $NaJO_4$ abgebaut und gaben nach Methylierung und chromatographischer Auftrennung *in guter Ausbeute* (vgl.[4])) die beiden Ester XV und IX. Wenn man von der Bildung des Esters IX (Isomerisierung an C-16) absieht, so ist vor allem der viel quantitativer verlaufende Perjodatabbau nach Behandlung von IV mit $KHCO_3$ bemerkenswert. Dies ist bereits früher[1]) beobachtet worden und kann nun dahin interpretiert werden, dass der Angriff des Perjodats auf die Ketol-Seitenkette offenbar durch die 16β-ständige Acetoxy- bzw. Hydroxy-Gruppe eine Hinderung erfährt. Diese dürfte sterischer Natur sein. Der bei der HO-Verbindung mit viel besseren Ausbeuten verlaufende Perjodatabbau muss deshalb dahin interpretiert werden, dass in diesem Fall durch die HO-Gruppe an C-16 die Aufrichtung der Car-

[6]) Analoge Beobachtungen sind bei der $KHCO_3$-Verseifung des aus 3-O-Acetyl-desarogenin durch Ozonolyse erhaltenen Glykolsäureesters gemacht worden: A. LARDON & J. VON EUW, Helv. *41*, 50 (1958).



I Diacetylgitoxigenin
F. 249° [7] [−8] [8] [a])

II (R = CH_2OH)
F. 210–217° [−5] [1])

III (R = COOH)
F. 170–175° (Zers.) roh*)

IV (R = H) «Nebenprodukt A»
F. 167–170° [−7] [1])

V (R = Ac) «Acetat B» [1])
F. 163–167° [−4] [1])

VI (R = H)
F. 193–201° [−13]*)

VII (R = Ac)
F. 132–135°*)

VIII (R = R_1 = H)
nicht isoliert

IX (R = H; R_1 = CH_3)
F. 200–202° [+4]*)

X (R = Ac; R_1 = CH_3)
«Abbauester B» [1])
F. 176–179° [1]) [+25] [1])

XI (R = Ts; R_1 = CH_3)
F. 119–123° [+5]*)

XII (R = R_1 = R_2 = H)
nicht isoliert

XIII (R = R_1 = H; R_2 = CH_3)
F. 166–174°/174–176° [0] [1])

XIV (R = Ac; R_1 = R_2 = H)
F. 227–233°*)

XV (R = Ac; R_1 = H; R_2 = CH_3)
F. 180–182° [+12]*)

XVI (R = Ac; R_1 = Ts; R_2 = CH_3)
F. 118–120° [−27]*)

XVII (R = R_1 = Ac; R_2 = H)
F. 249–252° (Zers.) [1])

XVIII (R = R_1 = Ac; R_2 = CH_3)
F. 185–187° [−11] [5])

XIX F. 168–175°/245–250° [−23]*)

XX «Acetat A»
F. 219–223° [−31] [1])

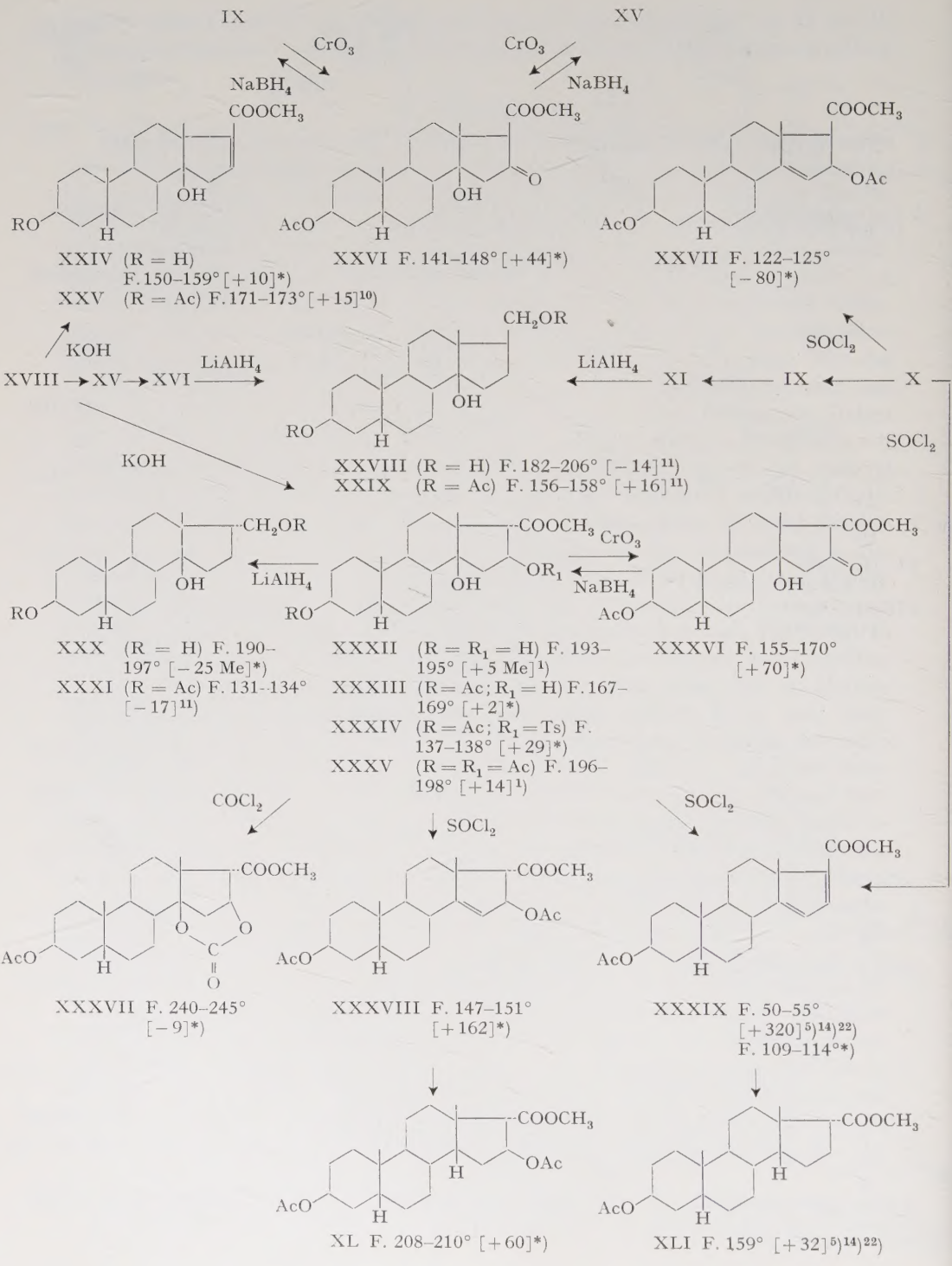
XXI F. 238° [−48] [9])

XXII F. 234–239°*)

XXIII F. 209–217° [−56]*)

XXVI

[a]) Anmerkungen s. S. 156.


IX
XV
CrO_3
$NaBH_4$
$COOCH_3$
OH
RO
AcO
H
O
OAc
XXIV (R = H) F. 150–159° [+10]*)
XXV (R = Ac) F. 171–173° [+15][10])
XXVI F. 141–148° [+44]*)
XXVII F. 122–125° [−80]*)
KOH
XVIII → XV → XVI
$LiAlH_4$
CH_2OR
XI
IX
X
$SOCl_2$
XXVIII (R = H) F. 182–206° [−14][11])
XXIX (R = Ac) F. 156–158° [+16][11])
XXX (R = H) F. 190–197° [−25 Me]*)
XXXI (R = Ac) F. 131–134° [−17][11])
OR_1
XXXII (R = R_1 = H) F. 193–195° [+5 Me][1])
XXXIII (R = Ac; R_1 = H) F. 167–169° [+2]*)
XXXIV (R = Ac; R_1 = Ts) F. 137–138° [+29]*)
XXXV (R = R_1 = Ac) F. 196–198° [+14][1])
XXXVI F. 155–170° [+70]*)
$COCl_2$
XXXVII F. 240–245° [−9]*)
XXXVIII F. 147–151° [+162]*)
XXXIX F. 50–55° [+320][5][14][22])
F. 109–114°*)
XL F. 208–210° [+60]*)
XLI F. 159° [+32][5][14][22])

bonylgruppe an C-20 und damit auch der Angriff des Perjodats erleichtert wird. Da ein Teil der Substanz durch $KHCO_3$ auch eine Epimerisierung an C-16 erfährt, kann sich hier diese sterische Hinderung nicht auswirken, wodurch der Perjodatabbau ebenfalls quantitativer verläuft.

Die bisher geschilderten Versuche, die in der Absicht unternommen worden waren, Anhaltspunkte für die Konstitution des «Acetates A» zu gewinnen, hatten lediglich ergeben, dass das dem «Acetat B» zugrunde liegende Ketol IV bei der Verseifung mit $KHCO_3$ teilweise oxydiert und in einem erheblichen Ausmass an C-16 epimerisiert wird. Das dabei u. a. gebildete Ketol VI wurde nicht als solches gefasst, sondern konnte erst nach Abbau mit Perjodat in Form des Esters IX isoliert und charakterisiert werden. VI kommt als Grundsubstanz des «Acetates A» nicht in Frage, da es sich gegenüber Silberdiammin genau gleich verhalten muss (siehe weiter unten) wie das «Acetat B», was das «Acetat A» aber – wie oben bereits ausgeführt – nicht tut. Die ihm zugrunde liegende Hydroxyverbindung scheint somit aus II in ganz anderer Weise wie die Ketole IV und VI zu entstehen und müsste, falls sie in reiner Form gewonnen werden könnte, für die Konstitutionsermittlung des «Acetats A» von Bedeutung sein. Wir haben deshalb die aus II durch $KHCO_3$ gebildeten neutralen Verseifungsprodukte an Silicagel im Durchlaufverfahren aufgeteilt, wobei 2 kristallisierte Produkte erhalten wurden. Die zuerst eluierte Substanz vom Doppel-Smp. 168–175°/245–250° stellte die gesuchte Hydroxyverbindung dar – Acetylierung gab das früher beschriebene «Acetat A» –, die wie dieses Silberdiammin nicht sofort reduzierte. Die zweite krist. Substanz der chromatographischen Verteilung an Silicagel reduzierte demgegenüber Silberdiamminlösung rasch und stark. Ihr muss die Struktur VI zukommen, denn der Abbau dieses Ketols gab in guter Ausbeute eine Säure, deren Methylester identisch mit IX und nicht mit XV war, wie auf Grund der früheren Befunde hätte erwartet werden können[11a]).

Das dem Ketol VI entsprechende Acetat VII lässt sich somit nicht auf diesem Wege gewinnen, sondern ist nur ausgehend vom reinen (durch Chromatographie des Verseifungsproduktes von II erhaltenen) Ketol VI zugänglich. Aus diesen Befunden ergibt sich, dass das durch längere Einwirkung von $KHCO_3$ auf II gebildete Neutralprodukt aus mindestens 3 Substanzen bestehen muss, nämlich den beiden Ketolen IV und VI sowie der dem «Acetat A» entsprechenden Hydroxyverbindung[11b]). Letztere

---

*) Siehe Exp. Teil dieser Arbeit.
Ac = CH_3CO-, Ts = p-$CH_3C_6H_4SO_2$-; die Zahlen in eckigen Klammern geben die auf ganze Zahlen auf- oder abgerundete spezifische Drehung für Na-Licht an, wobei keine Bezeichnung Drehung in Chloroform und Me Drehung in Methanol bedeutet.

[7]) K. Westphal, Diss. Göttingen 1928.

[8]) A. Hunger & T. Reichstein, Helv. *33*, 76 (1950)

[9]) K. Meyer, Helv. *32*, 1993 (1949).

[10]) P. Hofer, H. Linde & K. Meyer, Helv. *43*, 1955 (1960).

[11]) H. Linde & K. Meyer, Helv. *42*, 807 (1959).

[11a]) Damals war, wie oben erwähnt, das aus II durch partielle Verseifung mit $KHCO_3$ gebildete Neutralprodukt acetyliert und das Acetylierungsgemisch chromatographisch aufgeteilt worden, wobei als einzige kristallisierte Produkte «Acetat A» und das «Acetat B» (V) erhalten werden konnten. Eine Nacharbeitung dieses Versuches bestätigte dieses Ergebnis.

[11b]) Dass bei den einzelnen Versuchen von diesen drei Substanzen oder ihren Acetylverbindungen jeweils nur deren zwei erhalten werden konnten, muss auf den ungenügenden Trenneffekt bei der chromatographischen Aufteilung der Gemische zurückzuführen sein.

wurde auch auf folgendem Wege erhalten: die geringe Löslichkeit des Esters II stellt für dessen weiteren Abbau (Verseifung mit $KHCO_3$ usw.) ein Hindernis dar. Wir haben deshalb versucht, II durch Oxydation in den Oxalyloxyester III überzuführen, der im Gemisch $KHCO_3$-Wasser-Methanol gut löslich sein sollte. Durch CrO_3 in Eisessig wurde indes nur wenig Säure III gebildet. Wesentlich bessere Ausbeuten an III liessen sich durch Oxydation von II mit CrO_3 in Wasser-Aceton-Schwefelsäure[12]) erzielen. Es konnte aber nie mehr als ungefähr die Hälfte des eingesetzten II in III übergeführt werden[13]). Der rohe Oxalyloxyester III war – wie erwartet – im Methanol-Wasser-$KHCO_3$-Gemisch gut löslich und wurde im Laufe von 40 Std. bei 20° grösstenteils verseift. Aus dem dabei gebildeten Neutralteil konnten durch Chromatographie an Silicagel die Hydroxyverbindung des «Acetats A» und das Ketol VI gewonnen werden. Nach vorheriger Acetylierung des Neutralteils wurden bei der chromatographischen Aufteilung dementsprechend «Acetat A» und VII erhalten.

Die Konstitution der dem «Acetat A» zugrunde liegenden Hydroxyverbindung konnte schliesslich wie folgt aufgeklärt werden: durch Dehydrierung mit CrO_3 in Aceton – verdünnter Schwefelsäure[12]) wurde ein Neutralkörper gebildet, der im UV. bei 355 mμ selektive Absorption mit log $\varepsilon = 1{,}58$ (in Alkohol) zeigt. Das IR.-Spektrum (in CH_2Cl_2 aufgenommen) weist u.a. die für α-Ketolactone typische Bande bei 5,72 μ auf. Das nämliche spektrale Verhalten im UV. ist vor einiger Zeit bei einer Reihe von 20-Keto-pregnan-21-säure-lactonen-(21 → 14) beobachtet worden[13a]). Die Identität des durch CrO_3-Oxydation erhaltenen Neutralstoffes mit dem bekannten 3β,16β-Diacetoxy-14-hydroxy-20-keto-5β,14β,17αH-pregnan-21-säure-lacton-(21→14) (XXI)[9]) konnte durch direkten Vergleich sichergestellt werden. Da das «Acetat A» bei der Einwirkung von CrO_3 unverändert bleibt, lässt sich somit für die ihm zugrunde liegende Hydroxyverbindung die Struktur XIX ableiten, und ihm selbst kommt folglich die Formel XX zu. Dementsprechend weist das IR.-Spektrum von XX (in CS_2 und in CH_2Cl_2 aufgenommen) keine HO-Bande mehr auf. Nach Verseifung von XX mit $KHCO_3$ in Methanol-Wasser konnte die Hydroxyverbindung XXIII erhalten werden, die sich durch CrO_3 zum α-Ketolacton XXII dehydrieren liess [UV.-Spektrum (in Methanol): λ_{max} 352–360 mμ, log $\varepsilon = 1{,}75$; IR.-Spektrum (in CH_2Cl_2): HO-Bande bei 2,79 μ]. Während XIX durch Perjodat kaum angegriffen wurde, konnte XXIII durch $NaJO_4$ in einer Ausbeute von etwa 70% zur Säure XIV abgebaut werden. Der Grund für die hier viel quantitativer verlaufende Perjodatoxydation dürfte derselbe sein, wie er bei dem oben beschriebenen Abbau von dem mit $KHCO_3$ vorbehandelten Ketol IV angeführt wurde. Die Entstehung des Hemiacetals XIX bei der $KHCO_3$-Verseifung von II muss analog gedeutet werden wie die Bildung der Säuren VIII und XIV aus den Ketolen VI und IV, d.h., wie oben erwähnt, als eine durch $KHCO_3$ katalysierte Autoxydation der freien Ketol-Seitenkette. Die dabei inter-

[12]) K. Bowden, I. M. Heilbron, E. R. H. Jones & B. C. L. Weedon, J. chem. Soc. *1946*, 39; R. G. Curtis, Sir I. Heilbron, E. R. H. Jones & G. F. Woods, *ibid. 1953*, 457. Vgl. auch H. Heusser, M. Roth, O. Rohr & R. Anliker, Helv. *38*, 1178 (1955).

[13]) Diese auffallend schwere Oxydierbarkeit von Glykolsäureestern ist vor kurzem auch von Eschenmoser, Arigoni u. Mitarb. an der ETH. in Zürich beobachtet worden. (Vortrag von Herrn PD. Dr. D. Arigoni in der CIBA AG. in Basel, Sommer 1961.)

[13a]) W. Schlegel, Ch. Tamm & T. Reichstein, Helv. *38*, 1013 (1955); P. Hofer, H. Linde & K. Meyer, Helv. *43*, 1950 (1960).

mediär entstehende 20-Keto-21-aldehyd-Gruppe bildet infolge der günstigen sterischen Lage zum 14β-ständigen Hydroxyl mit diesem eine Cyclohalbacetal-Gruppierung aus.

Auf Grund der IR.-Spektren und der Bildungsmechanismen ist für die HO-Gruppe an C-21 β-Konfiguration anzunehmen[13b]).

III. «Abbauester B»[1])

Die Konstitution des früher beschriebenen und als «Abbauester B»[1]) (X) bezeichneten Isomeren des Esters XVIII liess sich auf Grund der folgenden Umsetzungen ableiten. Durch Thionylchlorid in Pyridin wurde ein ungesättigter Ester gebildet, dessen UV.-Absorptionsspektrum ein Maximum bei 295–297 mμ mit log $\varepsilon = 4{,}11$ (in Methanol) aufwies. Dieses spektrale Verhalten steht in guter Übereinstimmung mit demjenigen des bekannten Esters XXXIX[5])[14]), dessen Entstehung im Rahmen dieser Versuche gut verständlich ist. Der Schmelzpunkt des aus dem «Abbauester B» erhaltenen Diens war aber sehr verschieden von dem früher für XXXIX ermittelten. Auch eine chromatographische Aufteilung vermochte diese Diskrepanz nicht zu beheben. Nach Hydrierung dieses Diens und chromatographischer Aufteilung wurde aber ausschliesslich und nahezu quantitativ der bekannte 3β-Acetoxy-5β,14β,17βH-ätiansäure-methylester (XLI)[5])[14]) erhalten[15]). Wird der «Abbauester B» (X) bei tiefer Temperatur mit $SOCl_2$ in Pyridin behandelt und das Reaktionsgemisch sehr schonend aufgearbeitet, so lässt sich in guter Ausbeute ein einfach ungesättigter Ester gewinnen. Aus diesen Befunden ergibt sich, dass dem «Abbauester B» noch das intakte Steroidgerüst zugrunde liegt und dass dieses, was die *Haftstellen* der Substituenten an Ring D betrifft, nicht von dem des Esters XV verschieden sein kann, wohl aber bezüglich der *sterischen Lage* dieser funktionellen Gruppen.

Aus dem «Abbauester B», der ja eine Diacetoxyverbindung darstellt, liess sich mit K_2CO_3 (in Methanol-Wasser) ohne strukturelle Umwandlungen eine Monoacetylverbindung gewinnen (siehe oben), die bei der Dehydrierung mit CrO_3 in Wasser-Aceton-Schwefelsäure[12]) ein Keton $C_{23}H_{34}O_6$ [UV.-Spektrum: $\lambda_{max} = 292$ mμ, log $\varepsilon = 1{,}72$ (in Alkohol)] gab, das identisch war mit dem auf gleiche Weise aus der 16-Hydroxyverbindung XV bereiteten Ketoester XXVI. Dieses Resultat macht es wahrscheinlich, dass sich der «Abbauester B» (X) vom normalen Abbauester XVIII nur durch die räumliche Lage des Substituenten an C-16 unterscheidet und demzufolge Formel X besitzt. Da aber die Möglichkeit nicht ganz auszuschliessen war, dass infolge Enolisierung auch aus einem 17βH-Ester dasselbe Keton XXVI entsteht, haben wir den Strukturbeweis für den «Abbauester B» entsprechend Formel X noch durch folgende Umsetzungen eindeutig erbringen können: Die beiden Monoacetoxyester IX und XV wurden mit Tosylchlorid in Pyridin in die 16-Tosylester XI bzw. XVI übergeführt. Diese gaben bei der Reduktion mit $LiAlH_4$ das nämliche Triol XXVIII, das noch als Diacetylverbindung XXIX charakterisiert wurde. XXVIII und XXIX sind vor kur-

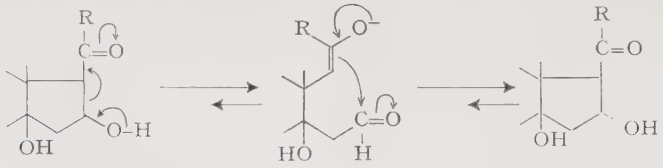
[13b]) W. Hückel & Y. Riad, Liebigs Ann. Chem. *637*, 33 (1960); W. Hückel & J. Kurz, *ibid.* *645*, 194 (1961).

[14]) L. Ruzicka, Pl. A. Plattner, H. Heusser & Kd. Meier, Helv. *30*, 1342 (1947).

[15]) Das Dien XXXIX muss demnach in verschieden hoch schmelzenden Modifikationen vorkommen. Auch das aus den Estern XXXIII und XXXV bereitete Dien (siehe weiter unten) hatte denselben Schmelzpunkt. Das von den genannten Autoren[14]) bereitete Dien XXXIX hat jetzt ebenfalls einen etwa 20° höheren Schmelzpunkt (vgl. Exp. Teil dieser Arbeit).

zem[11]) u.a. aus 3β-Acetoxy-14-hydroxy-5β,14β,17αH-ätiansäure-methylester, dem Abbauester aus 3-O-Acetyl-digitoxigenin, bereitet worden, womit deren Struktur eindeutig gesichert ist. Wir haben in diesem Zusammenhang auch geprüft, ob zwischen dem Ester X und dem Ester XVIII ein Unterschied bezüglich der Verseifungsgeschwindigkeit ihrer 16-ständigen Acetoxygruppe besteht. Auf Grund der vor einigen Jahren gemachten Beobachtung an 3,5-Diol-monoestern in der Steroidreihe[15a]) konnte erwartet werden, dass der Ester X wesentlich langsamer verseift wird als der an C-16 epimere Ester XVIII. Wir fanden aber, dass diesbezüglich kein signifikanter Unterschied zwischen den genannten Estern besteht, denn X wurde durch $KHCO_3$ in Methanol-Wasser nach 8 Stunden bei 20° zu rund 60% und XVIII unter gleichen Bedingungen zu rund 70% an C-16 verseift. Da uns die den Estern X und XVIII entsprechenden am C-14 hydroxylfreien Verbindungen nicht für analoge Verseifungsversuche zur Verfügung standen, lässt sich der eben mitgeteilte Befund noch nicht interpretieren.

Es erhebt sich nun die Frage, wie es im Laufe der Umsetzungen, die im Anschluss an die Ozonolyse des Diacetylgitoxigenins durchgeführt werden, zu einer Epimerisierung an C-16 und damit zur Bildung des «Abbauesters B» (X) kommen kann. Die reduktive Spaltung des Ozonids führt, wie oben ausgeführt, in sehr guter Ausbeute zum Glykolsäureester II, der als völlig einheitliches Produkt gewonnen werden konnte. Bei der Einwirkung von $KHCO_3$ auf II wird ausser der 21-ständigen Glykolyloxygruppe auch z.T. die Acetoxygruppe an C-16 verseift, wodurch das Ketol A entsteht. Dieses ist einer durch $KHCO_3$ katalysierten Retroaldol-Ringöffnung zugänglich, wobei B den Übergangszustand darstellen dürfte, der sich in einer Aldolreaktion stabilisiert. Aus sterischen Gründen wird dabei das zu A epimere Ketol C gebildet.



A B C

Eine analoge Epimerisierung ist vor kurzem auch von BERNSTEIN *et al.*[16]) bei 16β-Acetoxy-17α-hydroxy-corticoiden beobachtet worden, wo ebenfalls unter milden alkalischen Bedingungen Verseifung und Inversion zu den entsprechenden 16α-Hydroxy-Epimeren eintritt. Dass bei diesen Umlagerungen der eben geschilderte Mechanismus verantwortlich zu machen ist und nicht ein Oxydo-Reduktions-Prozess, ist vor kurzem von KUO *et al.*[17]) mit Hilfe einer an C-16 mit Deuterium markierten Modellsubstanz bewiesen worden.

IV. «Isoacetoxyester $C_{25}H_{38}O_7$»[1])

In der 1. Mitteilung[1]) war berichtet worden, dass der Ester XVIII bei der Einwirkung von KOH ausser der Verseifung der Estergruppen in einem erheblichen Ausmass auch eine Isomerisierung erfährt[18]). Es konnte gezeigt werden, dass diese durch

[15a]) Vgl. Fussnote 21 bei F. BERNOULLI, H. LINDE & K. MEYER, Helv. *45*, 240 (1962).

[16]) S. BERNSTEIN, M. HELLER & ST. M. STOLAR, J. Amer. chem. Soc. *81*, 1256 (1959).

[17]) H. KUO, D. TAUB & N. L. WENDLER, Chemistry & Ind. *1959*, 1128.

[18]) Es sei hier nochmals erwähnt, dass diese Umlagerung nur beim Ester XVIII, nicht aber bei der Säure XVII eintritt[1])

die 16-ständige einwertige Sauerstoff-Funktion verursacht sein muss, da andere analog gebaute 17αH-Ätiansäureester ohne Substituenten an C-16 unter den angewandten Bedingungen keine Umlagerung erleiden[19]). Wie früher[1]) schon ausgeführt wurde, dürfte diese beim Ester XVIII durch verd. KOH verursachte Isomerisierung lediglich in einer Epimerisierung an C-17 bestehen, womit der als «Isoacetoxyester $C_{25}H_{38}O_7$»[1]) bezeichneten Verbindung Formel XXXV zukäme. Dass dies wirklich zutrifft, konnte durch die weiter unten beschriebenen Umsetzungen bewiesen werden.

Der dem «Isoacetoxyester $C_{25}H_{38}O_7$» zugrunde liegende Trihydroxyester $C_{21}H_{34}O_5$[1]) (XXXII) liess sich in einer Ausbeute von 75–80% aus dem Ester XVIII durch längeres Stehenlassen in methanolischer, etwa 0,7-proz. KOH-Lösung (früher 2,2-proz.[1])), Veresterung der isolierten rohen Säure mit Diazomethan und chromatographischer Auftrennung gewinnen. Die dem Ester XVIII entsprechende Trihydroxyverbindung XIII konnte bei den neuen Verseifungsansätzen nicht mehr aufgefunden werden (vgl.[1])).

Da in der vorliegenden Arbeit (zur Gewinnung von Ausgangsmaterial) grössere Mengen von XVIII mit KOH umgesetzt werden mussten, haben wir die früher[1]) aufgeworfene Frage, ob XVIII dabei ausser einer Isomerisierung nicht wenigstens zum Teil auch eine Abspaltung von Essigsäure erleidet und in den Ester XXIV übergeht, zu klären versucht. Diese Reaktion verläuft beim 3β,16β-Diacetoxy-5β,14α,17αH-ätiansäure-methylester sehr leicht[1]), liess sich aber früher[1]) bei den Verseifungsversuchen mit dem Ester XVIII auf präparativem Wege nicht nachweisen. Bei der oben erwähnten chromatographischen Auftrennung des rohen Esters XXXII wurden zu Beginn jeweils etwa 15–20% schlecht kristallisierende Anteile eluiert. Diese zeigten im UV. selektive Absorption bei 226 mμ mit $\log \varepsilon = 3{,}6$ (in Alkohol), bestanden somit zur Hauptsache aus dem α,β-ungesättigten Carbonsäureester XXIV[21]). Nach sorgfältiger Auftrennung dieser weniger polaren Anteile an Al_2O_3 gelang es, XXIV als einheitliche Substanz in Kristallen zu gewinnen. Durch Acetylierung liess sie sich in den vor kurzem[10]) beschriebenen 3β-Acetoxy-14-hydroxy-Δ^{16}-5β,14β-ätiensäure-methylester (XXV) überführen. Es besteht somit bezüglich der Abspaltbarkeit von Essigsäure bei 16β-Acetoxy-14-hydroxy-14β,17αH-ätiansäureestern und 16β-Acetoxy-14α,17αH-ätiansäureestern kein prinzipieller, sondern lediglich ein gradueller Unterschied: 16β-Acetoxyester, die eine 14β-Hydroxygruppe aufweisen, sind einer Essigsäureabspaltung unter Bildung von Δ^{16}-Verbindungen weniger leicht zugänglich.

Der Ester XXXV wurde durch Thionylchlorid in Pyridin bei Raumtemperatur in das Dien XXXIX übergeführt, das denselben Schmelzpunkt aufwies wie das auf analoge Weise aus dem Ester X bereitete Präparat von XXXIX. (Hydrierung dieses Diens gab auch hier in guter Ausbeute und ausschliesslich den bekannten Ester XLI.) Wurde der Ester XXXV dagegen bei tiefer Temperatur mit Thionylchlorid in Pyridin umgesetzt, so bildete sich in erster Linie der einfach ungesättigte Ester XXXVIII. Dem daraus durch Hydrierung erhaltenen Ester der Zusammensetzung $C_{25}H_{38}O_6$ weisen wir in Analogie zum Hydrierungsprodukt aus 3β-Acetoxy-Δ^{14}-5β,17βH-ätien-

[19]) Bei den 14β,15β-Epoxido-Verbindungen der 17αH-Ätiansäureester tritt diese Umlagerung ebenfalls ein und konnte dort eindeutig als Isomerisierung zu den entsprechenden 17βH-Ätiansäure-Verbindungen aufgeklärt werden[10]) [11]) [20]).

[20]) H. Schröter, R. Rees & K. Meyer, Helv. *42*, 1385 (1959).

[21]) Hofer *et al.*[10]) hatten für die Acetylverbindung einen log ε-Wert von 3,83 gefunden.

säure-methylester[22]) die Konstitution eines 14β,17βH-Ätiansäureesters entsprechend Formel XL zu.

Eine hydrogenolytische Eliminierung der in Allylstellung befindlichen Acetoxygruppe, wie sie in ganz beträchtlichem Ausmass beim entsprechenden 17αH-Ätiansäureester beobachtet worden war[1]), konnte hier nicht nachgewiesen werden. Das dürfte darauf beruhen, dass die potentielle Abgangsgruppe (d.h. die Acetoxygruppe an C-16) auf derselben Seite der Molekel liegt, von welcher auch der Angriff des Wasserstoffs erfolgt.

Aus dem Ester XXXV liess sich durch K_2CO_3 in Methanol-Wasser leicht die ihm zugrunde liegende 16-Hydroxyverbindung XXXIII gewinnen, die bei der Dehydrierung mit CrO_3 in Eisessig oder in Wasser-Aceton-Schwefelsäure[12]) in den Ketoester XXXVI überging. Dieser gab eine blaue $FeCl_3$-Reaktion und war deutlich verschieden vom Ketoester XXVI. Das aus XXXVI durch $NaBH_4$ gewonnene amorphe Reduktionsprodukt gab bei der chromatographischen Aufteilung an Al_2O_3 nur wenig Kristalle von XXXIII. Aus den amorphen Anteilen, die die Hauptmenge dieses Chromatogramms ausmachten und möglicherweise die 16α,17βH-Verbindung enthielten, die wir im Rahmen dieser Versuche der Vollständigkeit halber zu gewinnen hofften, liessen sich keine Kristalle mehr gewinnen[22a]). Demgegenüber konnten aus dem durch $NaBH_4$ gewonnenen Reduktionsprodukt von XXVI nach chromatographischer Auftrennung die beiden an C-16 epimeren Ester IX und XIII erhalten werden. Der oben erwähnte 16-Hydroxyester XXXIII ging durch längeres Stehenlassen mit Tosylchlorid in Pyridin in guter Ausbeute in das 16-Tosylat XXXIV über. Dieses gab bei der Reduktion mit $LiAlH_4$ das 3β,14,20-Trihydroxy-21-nor-5β,14β,17βH-pregnan (XXX), das noch als Acetat XXXI charakterisiert und mit dem authentischen Produkt[11]) verglichen wurde. Daraus folgt, dass der aus XVIII gewonnene Isoester XXXV sich von jenem durch die Lage der Carbomethoxygruppe an C-17 unterscheidet, d.h. 17βH-Konfiguration besitzt. Dass diese beiden Ester nur bezüglich dieses Asymmetriezentrums verschieden sind, liess sich durch Umsetzung von XXXIII mit $COCl_2$ in Pyridin zeigen. Dabei entstand neben dem Dien XXXIX das cyclische Carbonat XXXVII. Ein solches kann sich nur bilden, wenn die Hydroxygruppen an C-14 und C-16 *cis* zueinander orientiert sind. Da die an C-14 befindliche HO-Gruppe in XXXIII β-orientiert ist (XXXIV → XXX bzw. XXXI), muss das Hydroxyl an C-16 ebenfalls β-ständig angeordnet sein. Damit ist die Konfiguration des «Isoacetoxyesters $C_{25}H_{38}O_7$»[1]) in allen Punkten entsprechend der Formel XXXV gesichert.

Ich danke der «Mission Scolaire de la RAU» für ein Stipendium.

Experimenteller Teil

Alle Smp. sind auf dem Kofler-Block bestimmt und korrigiert; Fehlergrenze bis 200° etwa ± 2°, darüber etwa ± 3°.

I. «Nebenprodukt A»[1]) (IV)

3β,16β-Diacetoxy-14-hydroxy-5β,14β,17αH-ätiansäure-methylester (XVIII) aus «Nebenprodukt A» (IV). 51 mg IV vom Smp. 163–173° wurden in 4 ml Methanol gelöst, mit einer Lösung von 80 mg $NaJO_4$ in 1,2 ml Wasser versetzt und 16 Std. bei 20° stehengelassen, wobei sich feine

[22]) Pl. A. Plattner, L. Ruzicka, H. Heusser, J. Pataki & Kd. Meier, Helv. *29*, 942 (1946); vgl. auch [14]) und K. Meyer, Helv. *30*, 1976 (1947).

[22a]) Über diese Verbindung, die inzwischen in Kristallen [Smp. 149–151° und $[\alpha]_D^{22} = -23{,}7°$ (in Chloroform)] erhalten werden konnte, werden wir später ausführlich berichten.

Nädelchen (von $NaJO_3$) ausschieden. Nach Verjagen des Methanols im Vakuum wurde mit einigen Tropfen verd. H_2SO_4 eben kongosauer gemacht und mit Äther-Chloroform-(4:1) ausgeschüttelt. Den Äther-Chloroform-Auszügen wurden mit Na_2CO_3-Lösung die sauren Anteile entzogen: 17 mg. Nach Methylierung der letzteren mit ätherischem Diazomethan wurde im Vakuum eingedampft und der kristalline Rückstand 2mal aus Aceton-Äther-Petroläther umgelöst, wobei 12 mg zu Drusen vereinigte Prismen vom Smp. 183–185° resultierten. Die Mischprobe mit dem früher[1]) bereiteten Ester XVIII (Smp. 185–186°) schmolz bei 184–186°. Die obigen mit Na_2CO_3-Lösung extrahierten Äther-Chloroform-Auszüge hinterliessen nach dem Verdampfen im Vakuum 32 mg neutrale Anteile; aus Äther-Petroläther 23 mg Kristalle, Smp. nach Umlösen aus denselben Lösungsmitteln 160–165°: Ausgangsmaterial IV.

3β,16β,21-Triacetoxy-14-hydroxy-5β,14β,17αH-pregnanon-(20) (*V*) *aus «Nebenprodukt A»*[1]) (*IV*). 18 mg IV vom Smp. 163–167° wurden in 0,15 ml Pyridin und 0,1 ml Acetanhydrid 16 Std. bei 40° stehengelassen. Nach üblicher Aufarbeitung [Aufnehmen in Äther-Chloroform-(4:1), Waschen mit verd. H_2SO_4, verd. Sodalösung, Wasser, Trocknen über Na_2SO_4, Filtrieren und Eindampfen im Vakuum] wurden 20 mg rohe Acetylverbindung V erhalten. Aus Äther-Pentan 17 mg Kristalle vom Smp. 162–166°, die nach dem Umlösen aus Äther-Pentan 15 mg rhombische Platten vom Smp. 164–167° gaben. Misch-Smp. mit dem früher[1]) beschriebenen «Acetat B» (Smp. 163–167°): 163–167°; $[\alpha]_D^{23} = -4{,}9° \pm 3°$ ($c = 0{,}90$ in Chloroform).

II. «Acetat A»[1]) (XX)

Einwirkung von $KHCO_3$ auf IV und nachfolgender Abbau mit $NaJO_4$: 3β-Acetoxy-14,16β-dihydroxy-5β,14β,17αH-ätiansäure-methylester (*XV*) *und 3β-Acetoxy-14,16α-dihydroxy-5β,14β,17αH-ätiansäure-methylester* (*IX*). 53 mg IV vom Smp. 163–167° wurden in 3,5 ml Methanol gelöst, mit einer Lösung von 40 mg $KHCO_3$ in 1,1 ml Wasser versetzt und 30 Std. bei 20° stehengelassen. Hierauf wurde mit verd. HCl neutralisiert, das Methanol im Vakuum entfernt, mit verd. H_2SO_4 eben kongosauer gemacht und mit Äther-Chloroform-(4:1) extrahiert. Die Auftrennung in saure und neutrale Anteile (mit Na_2CO_3-Lösung) gab 17 bzw. 35 mg. – Die sauren Anteile wurden nach Veresterung mit Diazomethan an 1 g Al_2O_3 chromatographiert. Petroläther-Benzol-(1:1) bis Benzol-Chloroform-(1:1) eluierten 10 mg XV; aus Äther-Pentan Prismen vom Smp. 176–178°; Misch-Smp. mit dem Ester XV (siehe weiter unten) ohne Depression. Benzol-Chloroform-(2:3) bis Chloroform-Methanol-(99:1) eluierten 7 mg IX: aus Äther-Pentan Kristalle vom Smp. 195–199°; Misch-Smp. mit dem Ester IX (siehe weiter unten) ohne Depression. – Die obigen 35 mg Neutralteil wurden in 3ml Methanol gelöst, mit einer Lösung von 55 mg $NaJO_4$ in 0,9 ml Wasser versetzt und 20 Std. bei 20° stehengelassen. Die Aufarbeitung (siehe oben bei Perjodatabbau des «Nebenproduktes A») gab 9 mg Neutrales und 24 mg Säuren. Letztere wurden mit Diazomethan verestert und wie oben an Al_2O_3 chromatographiert. Benzol bis Benzol-Chloroform-(7:3) (4 Fraktionen) eluierten 5 mg Substanz; aus Äther-Pentan 3 mg lange zu Drusen vereinigte Prismen von XV, Smp. 175–178°; Misch-Smp. mit XV (siehe weiter unten) ohne Depression. Mit Benzol-Chloroform-(2:3) und -(1:4) wurden 15 mg von der Säule gelöst; aus Aceton-Äther-Pentan 5 mg IX, Smp. 200–202°; gibt mit dem weiter unten beschriebenen IX keine Depression. Eine weitere Kristallfraktion von 6 mg schmolz bei 196–199°.

3β-Acetoxy-14,16β-dihydroxy-5β,14β,17αH-ätiansäure-methylester (*XV*) *aus XVII.* 900 mg der Säure XVII vom Smp. 248–252° (Zers.) wurden in 80 ml Methanol gelöst, mit der Lösung von 500 mg K_2CO_3 in 10 ml Wasser versetzt und 17 Std. bei 20° stehengelassen. Hierauf wurde mit verd. HCl neutralisiert, das Methanol im Vakuum verdampft, die wässerige Lösung mit verd. H_2SO_4 eben kongosauer gemacht und die ausgefallene Säure mit Chloroform-Äther-(1:4) erschöpfend extrahiert. Die so gewonnenen Auszüge wurden mit Wasser gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet, filtriert und im Vakuum eingedampft. Der Rückstand wurde, in wenig Methanol gelöst, mit überschüssiger ätherischer Diazomethanlösung 10 Min. stehengelassen. Nach dem Verdampfen im Vakuum hinterblieben 880 mg, die an 27 g Al_2O_3 chromatographiert wurden. Benzol bis Benzol-Chloroform-(3:1) eluierten in 4 Fraktionen 233 mg des Esters XVIII; aus Aceton-Äther schön ausgebildete Prismen vom Smp. 183–185°. Benzol-Chloroform-(1:1) bis -(1:3) eluierten 515 mg Ester XV; aus Aceton-Äther lange Prismen vom Smp. 179–181°, nach dem Umlösen Smp. 180–182°; $[\alpha]_D^{19} = +12{,}4° \pm 2°$ ($c = 1{,}12$ in Chloroform). Reines Chloroform eluierte 12 mg des Esters XIII; aus Aceton-Äther Nadeln vom Smp. 160–175°. – Acetylierung einer Probe des Esters XV vom Smp. 179–181° in Pyridin-Acetanhydrid gab den Ester XVIII vom Smp. 184–186°.

3β-Acetoxy-14,16α-dihydroxy-5β,14β,17αH-ätiansäure-methylester (IX) aus X. 250 mg des Esters X («Abbauester B»)[1] vom Smp. 176–178° wurden in 50 ml Methanol gelöst, mit der Lösung von 180 mg K_2CO_3 in 5 ml Wasser versetzt und 15 Std. bei 20° stehengelassen. Hierauf wurde mit verd. HCl neutralisiert, im Vakuum weitgehend vom Methanol befreit, mit verd. H_2SO_4 eben kongosauer gemacht, mit Chloroform-Äther-(1:4) extrahiert, die organische Phase mit Wasser, verd. Na_2CO_3-Lösung und Wasser gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet, filtriert und eingedampft. Der Rückstand (234 mg) gab aus Aceton-Äther 210 mg feine Prismen vom Smp. 198–201°. Nach nochmaligem Umlösen stieg der Smp. auf 200–202°; $[\alpha]_D^{21} = +4{,}2° \pm 3°$ ($c = 0{,}95$ in Chloroform). Zur Analyse wurde 1 Std. bei 70° und 0,02 Torr getrocknet.

$C_{23}H_{36}O_6$ (408,52) Ber. C 67,62 H 8,88% Gef. C 67,46 H 8,89%

Eine Probe des Esters IX gab nach Acetylierung mit Acetanhydrid in Pyridin den Ester X (Ausgangsmaterial) vom Smp. 173–176°.

Verseifung des Glykolsäureesters II[1]*) mit $KHCO_3$: 3β-Acetoxy-14,16α,21-trihydroxy-5β,14β,17αH-pregnanon-(20) (VI) und 3β,16β-Diacetoxy-14-hydroxy-20-keto-5β,14β,17αH-pregnan-21-alhemiacetal-(21 → 14) (XIX).* 1,02 g II vom Smp. 210–216° wurden unter Erwärmen in 55 ml frisch (im Vakuum) destilliertem Methylcellosolve gelöst und nach dem Erkalten mit der Lösung von 580 mg $KHCO_3$ in 12,5 ml Wasser und 30 ml Methanol 40 Std. bei 20° stehengelassen. Nach dem Neutralisieren mit 0,1N HCl wurde im Vakuum bei 40° Badtemperatur eingedampft, der Rückstand mit einigen ml Wasser und (zur Vermeidung von Emulsionen) einigen Tropfen verd. H_2SO_4 versetzt und mit Chloroform extrahiert. Dieses hinterliess nach dem Waschen mit Wasser, Trocknen über Na_2SO_4, Filtrieren und Eindampfen (im Vakuum) 928 mg Substanz, die an 30 g Silicagel [Säule mit Petroläther-Benzol-(1:9) bereitet] chromatographiert wurden. Benzol bis Benzol-Chloroform-(2:3) eluierten (Frakt. Nr. 4–8) 176 mg rohes XIX. Aus Aceton-Äther-Petroläther 95 mg feine Nadeln vom Smp. 161–168°; nach dem Umlösen aus Aceton-Äther, Doppel-Smp. 168–175°/245–250°; $[\alpha]_D^{21} = -23° \pm 2°$ ($c = 1{,}04$ in Chloroform). UV.-Absorptionsspektrum: $\lambda_{max} = 300\ m\mu$, $\log \varepsilon = 1{,}67$ (in Methanol). Reduziert Silberdiamminlösung nur sehr langsam. – Chloroform und Chloroform-Methanol-(9:1) (Frakt. Nr. 12–15) eluierten 192 mg rohes Ketol VI. Aus Aceton-Äther 45 mg kurze dicke Prismen vom Smp. 180–190°. Nach dem Umlösen stieg der Smp. auf 191–201°; $[\alpha]_D^{23} = -13{,}4° \pm 4°$ ($c = 0{,}59$ in Chloroform).

14 mg XIX vom Smp. 161–168° wurden in 4 Tropfen Pyridin gelöst, mit 3 Tropfen Acetanhydrid versetzt und 20 Std. bei 20° stehengelassen. Nach üblicher Aufarbeitung wurden 17 mg Rohprodukt erhalten; aus Äther-Pentan 14 mg Prismen vom Smp. 216–221°, nach dem Umlösen stieg der Smp. auf 218–222°; Mischprobe mit dem «Acetat A»[1]) ohne Depression.

Abbau des Ketols VI: 3β-Acetoxy-14,16α-dihydroxy-5β,14β,17αH-ätiansäure-methylester (IX). 17 mg VI vom Smp. 194–200° wurden in 1,6 ml Methanol gelöst, mit einer Lösung von 25 mg $NaJO_4$ in 0,4 ml Wasser versetzt und 20 Std. bei 20° stehengelassen, wobei sich feine Nädelchen (von $NaJO_3$) ausschieden. Die Aufarbeitung, wie beim Perjodatabbau des «Nebenprodukts A» (IV) beschrieben, ergab 3 mg Neutrales und 13 mg Säure. Nach Veresterung mit ätherischem Diazomethan wurde das im Vakuum getrocknete Rohprodukt mit wenig Aceton verflüssigt und mit Äther und Petroläther versetzt: 10 mg Kristalle vom Smp. 198–201°, die im Gemisch mit authentischem Ester IX vom Smp. 200–202° bei 199–202° schmolzen.

3β,16β-Diacetoxy-14-hydroxy-21-oxalyloxy-5β,14β,17αH-pregnanon-(20) (III) aus II[1]). – a) *Mit CrO_3 in Eisessig:* 205 mg II vom Smp. 210–215° wurden in 2,5 ml Eisessig gelöst, im Laufe von 85 Min. mit total 2,2 ml 2-proz. CrO_3-Eisessig-Lösung versetzt, noch 2 Std. bei 20° stehengelassen, hierauf 5 Tropfen Methanol zugegeben und 14 Std. bei 20° stehenglassen. Nach Entfernen des Eisessigs im Vakuum wurde in Äther-Chloroform-(4:1) aufgenommen und mit verd. Sodalösung in neutrale und saure Anteile aufgetrennt. Erhalten: 190 mg Neutrales (= Ausgangsmaterial II) und 15 mg Säure. Letztere gab aus Äther-Pentan feine weisse Nädelchen von III, Smp. 170–175° (Zers.).

b) *Mit CrO_3 in Aceton – verd. H_2SO_4.* 500 mg II vom Smp. 210–215° wurden in 25 ml Aceton gelöst, auf 0° abgekühlt und nach dem Zufügen von 0,6 ml CrO_3 – verd. H_2SO_4-Lösung[23]) 80 Min. bei 0° stehengelassen. Die Aufarbeitung ergab 243 mg Neutrales und 265 mg rohe Säure III.

Verseifung des Oxalyloxyesters III mit $KHCO_3$. – a) *3β-Acetoxy-14,16α,21-dihydroxy-5β,14β,17αH-pregnanon-(20) (VI) und 3β,16β-Diacetoxy-14,21β-dihydroxy-20-keto-5β,14β-pregnan-21-al-*

[23]) 266,7 g CrO_3, 230 ml konz. H_2SO_4 und mit Wasser auf 1000 ml aufgefüllt.

hemiacetal-(21 → 14) (*XIX*). 364 mg rohe Säure III wurden in 15 ml Methanol gelöst, mit 300 mg $KHCO_3$ (in 9 ml Wasser) versetzt und 40 Std. bei 20° stehengelassen. Nach dem Neutralisieren mit verd. HCl wurde im Vakuum vom Methanol befreit, die wässerige Lösung mit Chloroform extrahiert und dieses zur Trennung in saure und neutrale Bestandteile mit Na_2CO_3-Lösung extrahiert. Es wurden erhalten: 57 mg rohe Säure, die nicht weiter untersucht wurden, und 253 mg Neutralprodukt. 130 mg des letzteren wurden in wenig Aceton gelöst, mit Äther und Petroläther versetzt: 19 mg Kristalle vom Smp. 193–201° (= VI). Die Mutterlaugenrückstände wurden an 4 g Silicagel chromatographiert. Petroläther-Benzol-(1:3) bis Benzol-Chloroform-(2:3) (Frakt. Nr. 1–15) eluierten total 74 mg Substanz; aus Äther-Petroläther Kristalle, die nach dem Umlösen 9 mg feine Nadeln von XIX vom Smp. 160–165° gaben und die Silberdiamminlösung nur sehr langsam reduzierten. Chloroform-Methanol-(99:1) (Frakt. Nr. 21 und 22) eluierten 10 mg; aus Aceton-Äther 4 mg dicke Prismen vom Smp. 180–195° (= VI); λ_{max} = 280 mμ, log ε = 1,64 (in Äthanol). Acetylierung in Pyridin-Acetanhydrid gab VII vom Smp. 130–135°.

b) *3β,16α,21-Triacetoxy-14-hydroxy-5β,14β,17αH-pregnanon-(20)* (*VII*) *und 3β,16β,21β-Triacetoxy-14-hydroxy-20-keto-5β,14β,17αH-pregnan-21-al-hemiacetal-(21→14)* (*XX*). 124 mg Neutralprodukt aus der oben beschriebenen Verseifung von III mit $KHCO_3$ wurden in Pyridin-Acetanhydrid acetyliert und das rohe Acetylierungsprodukt an 4 g Silicagel chromatographiert. Petroläther-Benzol-(1:9) bis Benzol-Chloroform-(4:1) (Frakt. Nr. 3–10) eluierten 61 mg Substanz; aus Äther-Petroläther 32 mg Kristalle, nach dem Umlösen 15 mg vom Smp. 218–221° = XX («Acetat A»). Benzol-Chloroform-(7:3) bis Benzol-Chloroform-(2:3) (Frakt. Nr. 11–15) eluierten 49 mg Substanz; aus Äther-Pentan feine lange Nadeln von VII, die nach dem Umlösen bei 132–135° schmolzen (10 mg).

CrO_3-Oxydation von XX. 17 mg XX vom Smp. 218–221° wurden in 0,5 ml Aceton gelöst, mit 0,03 ml 26-proz. CrO_3-Lösung[23]) versetzt und 5 Min. bei 5° stehengelassen. Nach üblicher Aufarbeitung wurden 16 mg Kristalle erhalten, die nach dem Umlösen aus Äther bei 218–221° schmolzen (= unverändertes Ausgangsmaterial).

CrO_3-Oxydation von XIX: 3β,16β-Diacetoxy-14-hydroxy-20-keto-5β,14β,17αH-pregnan-21-säure-lacton-(21→14) (*XXI*). 25 mg XIX vom Smp. 155–164° wurden in 0,6 ml Aceton gelöst, auf 5° abgekühlt, mit 0,05 ml 26-proz. CrO_3-Lösung[23]) versetzt und 5 Min. bei 5° stehengelassen. Hierauf wurde auf Eis gegossen, mit Chloroform-Äther-(1:4) extrahiert und die organische Phase mit Na_2CO_3-Lösung gewaschen. Die weitere Aufarbeitung ergab 24 mg Neutrales. Aus Aceton-Äther-Petroläther 18 mg Kristalle vom Smp. 232–235°. 2maliges Umlösen gab kurze prismatische Nadeln vom Smp. 233–235°; Mischprobe mit authentischem XXI ohne Depression. UV.-Spektrum: λ_{max} 355 mμ, log ε = 1,58 (in Methanol). IR.-Spektrum (in CH_2Cl_2): α-Ketolacton-Bande bei 5,72 μ. $[\alpha]_D^{21} = -48{,}6° \pm 2°$ (c = 1,09 in Chloroform).

$C_{25}H_{34}O_7$ (446,52) Ber. C 67,24 H 7,68% Gef. C 67,38 H 7,66%

3β-Acetoxy-14,16β,21β-trihydroxy-20-keto-5β,14β,17αH-pregnan-21-al-hemiacetal-(21→14) (*XXIII*) *aus XX.* 81 mg «Acetat A» (XX) vom Smp. 215–220° wurden in 10 ml Methanol gelöst, mit der Lösung von 80 mg $KHCO_3$ in 2,0 ml Wasser versetzt und 40 Std. bei 20° stehengelassen. Die Aufarbeitung erfolgte wie bei der oben beschriebenen Verseifung von II mit $KHCO_3$. Es wurden 4 mg Säure und 63 mg Neutrales erhalten. Letzteres gab aus Äther 37 mg feine Prismen vom Smp. 200–207°, die nach dem Umlösen bei 209–217° schmolzen (= XXIII). Nach Chromatographie der Mutterlaugenrückstände an Al_2O_3 liessen sich aus 2 Fraktionen noch weitere 8 mg Kristalle von XXIII vom Smp. 200–207° gewinnen. $[\alpha]_D^{23} = -55{,}8° \pm 2°$ (c = 1,06 in Chloroform). UV.-Spektrum: λ_{max} 300–305 mμ, log ε = 1,53 (in Methanol).

Oxydation von XXIII mit CrO_3: 3β-Acetoxy-14,16β-dihydroxy-20-keto-5β,14β,17αH-pregnan-21-säure-lacton-(21 → 14) (*XXII*). 5 mg XXIII vom Smp. 195–205° wurden, in 0,3 ml Aceton gelöst, mit 0,02 ml 26-proz. CrO_3-Lösung[23]) 5 Min. bei 20° stehengelassen. Die Aufarbeitung gab 5 mg Neutralteil. Aus Chloroform-Äther rhombische Prismen vom Smp. 234–239°. Die Mischprobe mit XXI zeigte eine deutliche Depression (216–230°). UV.-Spektrum: λ_{max} 352–360 mμ, log ε = 1,75 (α-Ketolacton); IR.-Spektrum: 2,79 μ (HO-Bande!).

Perjodatabbau von XIX: 3β,16β-Diacetoxy-14-hydroxy-5β,14β,17αH-ätiansäure (*XVII*). 102 mg XIX vom Smp. 160–165° wurden in 8 ml Methanol gelöst, mit 160 mg $NaJO_4$ in 2,5 ml Wasser versetzt und 18 Std. bei 20° stehengelassen, wobei sich aus der klaren Lösung feine Kristallnadeln von $NaJO_3$ ausschieden. Unter Zugabe von etwas Wasser wurde im Vakuum vom Metha-

nol befreit, die verbliebene wässerige Lösung mit verd. H_2SO_4 eben kongosauer gemacht, mit Chloroform-Äther-(1:4) ausgeschüttelt und letzteres mit verd. Na_2CO_3-Lösung zur Aufteilung in saure (8 mg) und neutrale Anteile (91 mg) extrahiert. Die erhaltene Säure gab aus Aceton-Äther 6 mg Kristalle vom Smp. 240–248°; ebenso Misch-Smp. mit authentischer Säure XVII. Die neutralen Anteile stellten unverändertes Ausgangsmaterial XIX dar.

Abbau von XXIII mit $NaJO_4$: 3β-Acetoxy-14,16β-dihydroxy-5β,14β,17αH-ätiansäure (XIV) und Methylester XV. 32 mg XXIII vom Smp. 200–207° wurden in 3 ml Methanol gelöst, mit 55 mg $NaJO_4$ in 0,9 ml Wasser versetzt und 15 Std. bei 20° stehengelassen, wobei sich feine Nädelchen von $NaJO_3$ ausschieden. Nach Zugabe von etwas Wasser wurde im Vakuum vom Methanol befreit, mit Chloroform extrahiert und mit verd. Na_2CO_3-Lösung in neutrale (4 mg) und saure Anteile (27 mg) zerlegt. Letztere gaben aus Aceton-Äther 3 mg (feines Kristallpulver) vom Smp. 227–233° (= XIV). Die Mutterlaugenrückstände wurden mit einigen Tropfen Methanol übergossen, mit überschüssiger ätherischer Diazomethanlösung versetzt und nach einigen Minuten im Vakuum zur Trockne gebracht. Der Rückstand gab aus Äther 22 mg Kristalle. Nach dem Umlösen aus Aceton-Äther-Petroläther 8 mg zu Drusen vereinigte Prismen vom Smp. 178–179° (= XV).

III. «Abbauester B»[1]) (X)

3β-Acetoxy-$\Delta^{14,16}$-5β-ätiadiensäure-methylester (XXXIX) aus X. 200 mg «Abbauester B» (X) vom Smp. 176–178° wurden in 1 ml Pyridin gelöst, auf etwa 0° abgekühlt und mit 1,8 ml eines ebenfalls gekühlten Gemisches von 3 ml Pyridin und 0,6 ml $SOCl_2$ versetzt. Das Reaktionsgemisch wurde $1^1/_2$ Std. bei 20° stehengelassen, hierauf mit Eisstückchen versetzt und mit Äther erschöpfend extrahiert. Dieser gab nach üblicher Aufarbeitung 190 mg Rückstand, der an Silicagel chromatographiert wurde. Mit Petroläther-Benzol-(1:3) wurden in 6 Fraktionen total 132 mg Substanz eluiert. Aus Äther-Petroläther 65 mg Kristalle von XXXIX vom Smp. 109–114°. Tetranitromethanprobe (in wenig Chloroform): gelb. UV.-Absorptionsspektrum (in Methanol): λ_{max} 295–297 mμ, log ε = 4,11. Die Hydrierung von XXXIX in Alkohol mit PtO_2,H_2O gab 3β-Acetoxy-5β,14β,17βH-ätiansäure-methylester XLI vom Smp. 155–157°. XXXIX wies im Gemisch mit authentischem, auf teilsynthetischem Wege bereiteten Dien[14]) (dieses schmolz jetzt von 65 bis 103°) einen Smp. von 65–113° auf.

3β,16α-Diacetoxy-Δ^{14}-5β,17αH-ätiensäure-methylester (XXVII) aus X. 400 mg «Abbauester B» (X) vom Smp. 175–177° wurden in 2,3 ml Pyridin gelöst, auf etwa −40° abgekühlt, mit 3,6 ml eines bei −40° bereiteten Gemisches von 4 ml Pyridin und 0,8 ml $SOCl_2$ versetzt und zunächst 1 Std. bei −30°, dann noch 10 Min. bei −10° stehengelassen. Hierauf wurde unter äusserer Kühlung (−60°) mit Eisstückchen zerlegt, mit Äther aufgenommen, dieser mit kalter verd. HCl und Eis, bis alles Pyridin entfernt war, dann noch mit verd. Sodalösung und Eis und schliesslich mit Eiswasser bis zur neutralen Reaktion ausgeschüttelt. Nach dem Trocknen der Ätherlösung über Na_2SO_4, Filtrieren und Eindampfen resultierten 385 mg roher Ester XXVII. 350 mg davon wurden an 10 g Silicagel chromatographiert. Benzol bis Benzol-Chloroform-(1:1) eluierten total 333 mg Substanz. Aus Äther-Pentan 285 mg kurze Prismen vom Smp. 120–123°. Nach Umlösen liess sich eine Spitzenfraktion vom Smp. 122–125° gewinnen; $[\alpha]_D^{22} = -80{,}4° \pm 2°$ (*c* = 0,99 in Chloroform). Tetranitromethanprobe (in wenig Chloroform): hellgelb. UV.-Absorptionsspektrum (in Alkohol): λ_{max} 195,5 mμ mit log ε = 4,01. Das IR.-Absorptionsspektrum (in CS_2) zeigte bis 3 μ keine Bande (HO-Gruppe!) und u. a. bei 6,08 μ eine schwache Bande (Doppelbindung). Zur Analyse wurde 5 Std. bei 60° und 0,02 Torr getrocknet.

$C_{25}H_{36}O_6$ (432,54) Ber. C 69,42 H 8,39% Gef. C 69,55 H 8,44%

3β-Acetoxy-14-hydroxy-16-keto-5β,14β,17αH-ätiansäure-methylester (XXVI). – a) *Aus dem 16β-Hydroxyester XV:* 60 mg des Esters XV vom Smp. 180–182° wurden in 0,3 ml Eisessig gelöst, auf etwa 0° abgekühlt, innerhalb von 75 Min. mit total 0,75 ml 2-proz. CrO_3-Eisessiglösung versetzt und anschliessend 15 Std. bei 1° stehengelassen. Hierauf wurde die Reaktionslösung auf Eis gegossen, mit Chloroform-Äther-(1:4) extrahiert, dieses 2mal mit Eiswasser, 2mal mit eiskalter sehr verd. H_2SO_4-Lösung, 1 mal mit Eiswasser, 3mal mit eiskalter Sodalösung, 3mal mit Eiswasser gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet, filtriert und im Vakuum eingedampft. Der Rückstand gab aus Äther 45 mg Kristalle des Esters XXVI vom Smp. 135–142°. Nach dem Umlösen aus Aceton-Äther 18 mg dicke rhombische Prismen vom Smp. 141–148°. – Eine zweite Probe

(85 mg) des Esters XV vom Smp. 180–182° wurde in 2 ml Aceton gelöst, auf 5° abgekühlt und unter Begasung mit N_2 und weiterem Kühlen allmählich mit 0,08 ml einer 26-proz. CrO_3-Lösung in verd. H_2SO_4[23]) versetzt. Nach kurzem Stehen (5 Min.) wurde die Reaktionslösung auf Eis gegossen, mit Chloroform-Äther-(1:4) aufgenommen und wie oben beschrieben aufgearbeitet. Das neutrale Rohprodukt (82 mg) gab aus Äther 68 mg kristallinen Ester XXVI; nach dem Umlösen aus Aceton-Äther 45 mg rhombische Prismen vom Smp. 140–147°; $[\alpha]_D^{25} = +43{,}6° \pm 3°$ ($c = 0{,}89$ in Chloroform). Die Substanz gab, in wenig Methanol gelöst und mit soviel Wasser versetzt, dass eben eine Trübung eintrat, auf Zusatz von stark verdünnter $FeCl_3$-Lösung keine Färbung. UV.-Absorptionsspektrum (in Alkohol): λ_{max} 292 mμ, log $\varepsilon = 1{,}72$. Zur Analyse wurde 5 Std. bei 70° und 0,02 Torr getrocknet.

$C_{23}H_{34}O_6$ (406,50) Ber. C 67,95 H 8,43% Gef. C 67,88 H 8,49%

b) *Aus dem 16α-Hydroxyester IX:* 35 mg des Esters IX vom Smp. 200–202° wurden in 2 ml Aceton gelöst, bei 2° unter Begasung mit N_2 allmählich mit total 0,04 ml 26-proz. CrO_3-Lösung[23]) versetzt und hierauf noch 5 Minuten bei 2° stehengelassen. Aufarbeitung wie oben ergab 34 mg neutrales Rohprodukt. Aus Äther-Pentan Kristalle, die nach dem Umlösen aus Äther 23 mg rhombische Prismen vom Smp. 139–145° gaben; $[\alpha]_D^{23} = +45° \pm 3°$ ($c = 0{,}94$ in Chloroform). UV.-Absorptionsspektrum (in Alkohol): λ_{max} 290 mμ, log $\varepsilon = 1{,}96$. $FeCl_3$-Reaktion negativ. Die Mischprobe mit dem aus dem Ester XV erhaltenen Dehydrierungsprodukt schmolz bei 139–147°.

3β-Acetoxy-14-hydroxy-16α-tosyloxy-5β,14β,17αH-ätiansäure-methylester (XI) aus IX. 195 mg IX vom Smp. 195–201° wurden in 2 ml Pyridin gelöst, mit 330 mg Tosylchlorid in 2 ml Pyridin versetzt und das Reaktionsgemisch 110 Std. bei 40° gehalten. Nach Zugabe von 2 ml Wasser wurde $1^1/_2$ Std. bei 20° stehengelassen und hierauf, wie bei der Bereitung von XVI beschrieben, aufgearbeitet. Es resultierten 252 mg Rohprodukt. LASSAIGNE-Probe auf S positiv. Aus Aceton-Äther-Petroläther konnte eine Spitzenfraktion (38 mg) von kurzen feinen Nadeln vom Smp. 119–123° und eine Hauptfraktion (170 mg) vom Smp. 117–122° (kleiner Rest bis 132°) gewonnen werden; $[\alpha]_D^{17} = +5{,}0° \pm 2°$ ($c = 1{,}00$ in Chloroform). UV.-Absorptionsspektrum (in Methanol): λ_{max} 225 mμ, log $\varepsilon = 4{,}06$ und 262 mμ, log $\varepsilon = 2{,}75$.

3β-Acetoxy-14-hydroxy-16β-tosyloxy-5β,14β,17αH-ätiansäure-methylester (XVI) aus XV. 90 mg des Esters XV vom Smp. 179–181° wurden in 1 ml Pyridin gelöst, mit 130 mg im Vakuum getrocknetem Tosylchlorid in 1 ml Pyridin versetzt und 86 Std. bei 40° stehengelassen. (Ein Vorversuch, der nur 18 Std. bei 40° stehengelassen wurde, gab nach der Aufarbeitung praktisch nur Ausgangsmaterial XV.) Nach dieser Zeit wurde die Reaktionslösung mit 1 ml Wasser versetzt und 2 Std. bei 20° stehengelassen. Nach Zugabe von verd. H_2SO_4 (bis eben kongosauer) wurde mit Chloroform-Äther-(1:4) extrahiert, dieses 2 mal mit Wasser, 2 mal mit kalt gesättigter Kaliumhydrogencarbonat-Lösung, 3mal mit Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und im Vakuum eingedampft: 112 mg Rückstand, der rasch über 4 g neutralem Al_2O_3 aufgeteilt wurde. Die ersten Fraktionen mit Petroläther-Benzol-(3:1) bis Benzol-Chloroform-(1:1) eluierten 100 mg XVI. Aus Aceton-Äther-Pentan 86 mg lange, feine Nadeln vom Smp. 118–120°; $[\alpha]_D^{20} = -26{,}8° \pm 2°$ ($c = 1{,}26$ in Chloroform). S-Probe nach LASSAIGNE positiv. UV.-Absorptionsspektrum (in Methanol): $\lambda_{max} = 226$ mμ, log $\varepsilon = 4{,}05$, und 269 mμ, log $\varepsilon = 2{,}72$. Benzol-Chloroform-(1:9) bis Chloroform-Methanol-(9:1) eluierten 16 mg Ausgangsester XV; aus Aceton-Äther-Pentan Kristalle vom Smp. 179–181°.

3β,14,20-Trihydroxy-21-nor-5β,14β,17αH-pregnan (XXVIII) und 3β,20-Diacetoxy-14-hydroxy-21-nor-5β,14β,17αH-pregnan (XXIX). – a) *Aus dem 16β-Tosylester XVI:* 64 mg XVI vom Smp. 118–120° wurden in 2 ml Tetrahydrofuran gelöst, mit 220 mg $LiAlH_4$ in 13 ml Äther versetzt und unter Feuchtigkeitsausschluss 22 Std. bei 20° stehengelassen. Nach Zugabe von 50 mg $LiAlH_4$ wurde 30 Min. auf dem Dampfbad unter Rückfluss gekocht, hierauf mit verd. H_2SO_4 eben kongosauer gemacht, mit Chloroform-Äther-(1:4) extrahiert und wie üblich aufgearbeitet. Das erhaltene Rohprodukt von XXVIII (41 mg) liess sich nicht kristallisieren. Es wurde deshalb in Pyridin-Acetanhydrid acetyliert (16 Std. bei 40°) und die gewonnene rohe Acetylverbindung (45 mg) an 2 g Al_2O_3 chromatographiert. Benzol und Benzol-Chloroform-(3:1) eluierten 15 mg XXIX, die aus Äther-Pentan farblose zu Drusen vereinigte Nadeln vom Smp. 148–156° gaben; $[\alpha]_D^{18} = +11{,}5° \pm 4°$ ($c = 0{,}433$ in Chloroform). Die Mischprobe mit authentischem XXIX[11]) schmolz bei 147–155°.

b) *Aus dem 16α-Tosylester XI:* 175 mg XI vom Smp. 118–123° wurden in 25 ml wasserfreiem Äther gelöst, mit 300 mg $LiAlH_4$ versetzt und 18 Std. bei 20° stehengelassen. Hierauf wurden noch 400 mg $LiAlH_4$ zugegeben und das Reaktionsgemisch unter Feuchtigkeitsausschluss 4 Std. unter Rückfluss gekocht. Nach dem Ansäuern mit verd. H_2SO_4 wurde mit Chloroform erschöpfend extrahiert und dieses wie üblich aufgearbeitet. Es wurden 105 mg rohes XXVIII erhalten. Aus Methanol-Aceton-Äther feine Nadeln vom Smp. 177–184°. Nach 2maligem Umlösen aus demselben Lösungsmittelgemisch wurden 32 mg vom Smp. 182–205° und 40 mg vom Smp. 178–195° erhalten; $[\alpha]_D^{20} = -10{,}5° \pm 3°$ ($c = 0{,}958$ in Alkohol). Die Mischprobe mit authentischem XXVIII (vom Smp. 175–205°) schmolz bei 180–205°. – 50 mg XXVIII vom Smp. 178–195° wurden in Pyridin-Acetanhydrid acetyliert und gaben 58 mg rohes XXIX. Aus Äther-Pentan 39 mg farblose Nadeln vom Smp. 150–155°; $[\alpha]_D^{22} = +14{,}7° \pm 2°$ ($c = 1{,}15$ in Chloroform). Die Mischprobe mit authentischem XXIX[11]) gab keine Depression.

IV. «Isoacetoxyester $C_{25}H_{38}O_7$»[1]) (XXXV)

3β,14,16β-Trihydroxy-5β,14β,17βH-ätiansäure-methylester (XXXII), 3β,14-Dihydroxy-Δ[16]-5β,14β-ätiensäure-methylester (XXIV) und 3β-Acetoxy-14-hydroxy-Δ[16]-5β,14β-ätiensäure-methylester (XXV) aus XVIII. 1,6 g des Esters XVIII vom Smp. 184–186° wurden in 220 ml Methanol gelöst, mit 6,4 ml 25-proz. KOH-Lösung versetzt, nach 22stdg. Stehen bei 35° mit verd. HCl neutralisiert, im Vakuum vom Methanol unter Zugabe von Wasser befreit, mit verd. HCl eben kongosauer gemacht, das ausgefallene Säuregemisch abgesaugt, mit Wasser neutral gewaschen und im Vakuum bei 50° getrocknet. Das dem sauren Filtrat durch erschöpfende Extraktion mit Chloroform entzogene Material wurde mit der direkt isolierten Säure vereinigt (= 1,31 g), mit etwas Methanol versetzt und mit überschüssigem ätherischem Diazomethan verestert. Bei der chromatographischen Aufteilung an 35 g Al_2O_3 wurden mit Benzol-Chloroform in 4 Fraktionen 270 mg schlecht kristallisierende Substanz XXIV eluiert, die im UV. selektive Absorption bei 226 mμ zeigte. Benzol-Chloroform-(1:1) bis Chloroform-Methanol-(49:1) lösten in 13 Fraktionen total 965 mg rohen Ester XXXII von der Säule. Aus Methanol-Aceton 615 mg Kristalle vom Smp. 194–196°. Nach dem Umlösen stieg der Smp. auf 195–197°. – 410 mg roher Ester XXIV (obige 270 mg und weitere 140 mg aus einem weiteren Verseifungsansatz von XVIII) wurden nochmals an Al_2O_3 (10 g) chromatographisch aufgeteilt. Die mit Benzol in 3 Fraktionen eluierten Anteile (153 mg) kristallisierten gut und gaben aus Aceton-Äther 110 mg Kristalle vom Smp. 145–160°. Nach dem Umlösen stieg der Smp. auf 150–159° (Sint. ab 142°); $[\alpha]_D^{22} = +9{,}7° \pm 2°$ ($c = 1{,}035$ in Chloroform). UV.-Absorptionsspektrum (in Alkohol): λ_{max} 225 mμ, log ε = 3,74. (Benzol-Chloroform-(4:1) bis -(7:3) eluierten noch 136 mg des Esters XXXII.) – 57 mg XXIV vom Smp. 147–158° wurden durch 16stdg. Stehenlassen bei 35° in Pyridin-Acetanhydrid acetyliert. Das rohe Acetylprodukt XXV (63 mg) gab aus Äther-Pentan glänzende Blättchen, welche nach dem Umlösen bei 163–168° (Sint. ab 150°) schmolzen; $[\alpha]_D^{24} = +13{,}8° \pm 2°$ ($c = 1{,}01$ in Chloroform). Die Mischprobe mit authentischem XXV[10]) vom Smp. 166–170° schmolz bei 165–170°.

3β-Acetoxy-Δ[14,16]-5β-ätiadiensäure-methylester (XXXIX) aus XXXV. 300 mg des Esters XXXV vom Smp. 190–195° wurden in 1,5 ml Pyridin gelöst, auf 0° abgekühlt, mit 2 ml des ebenfalls abgekühlten Gemisches von 0,7 ml $SOCl_2$ in 2 ml Pyridin versetzt und $1^1/_2$ Std. bei 0° stehengelassen. Hierauf wurde das Reaktionsgemisch mit Eisstückchen versetzt, wobei leichte Erwärmung eintrat, und mit Äther extrahiert. Dieser hinterliess nach dem Waschen mit verd. HCl und Wasser, Trocknen über Na_2SO_4 und Eindampfen im Vakuum 285 mg Rückstand. Aus Äther-Pentan feine Kristalle von XXXIX, Smp. 95–135°. Tetranitromethan-Probe positiv (gelb). UV.-Absorptionsspektrum (in Alkohol): λ_{max} 295 mμ, log ε = 4,04.

3β,16β-Diacetoxy-Δ[14]-5β,17βH-ätiensäure-methylester XXXVIII aus XXXV. 500 mg XXXV wurden in 3 ml Pyridin gelöst, auf etwa –20° abgekühlt, mit 3 ml eines auf –20° abgekühlten Gemisches von 0,9 ml $SOCl_2$ in 3 ml Pyridin versetzt und 1 Std. bei –20° stehengelassen. Unter guter Kühlung wurde hierauf vorsichtig mit kleinen Eisstückchen zerlegt, mit Äther aufgenommen und dieser wie üblich aufgearbeitet: 488 mg roher ungesättigter Ester XXXVIII. Aus Äther-Pentan 380 mg Kristalle vom Smp. 135–142°. Nach Umlösen aus Äther (2mal) und Aceton-Äther-Pentan (1mal) wurden lange Nadeln vom Smp. 147–151° erhalten; $[\alpha]_D^{20} = +161{,}8° \pm 2°$ ($c =$

1,03 in Chloroform). Mit Tetranitromethan (in wenig Chloroform) hellgelbe Färbung. IR.-Absorptionsspektrum (in CS_2): keine Bande bis 3 μ (keine HO-Gruppe!), u. a. Bande bei 6,08 μ (Doppelbindung). Zur Analyse wurde 5 Std. bei 70° und 0,02 Torr getrocknet.

$C_{25}H_{36}O_6$ (432,54) Ber. C 69,42 H 8,39% Gef. C 69,40 H 8,36%

3β,16β-Diacetoxy-5β,14β,17βH-ätiansäure-methylester (*XL*) *aus XXXVIII.* – a): 350 mg XXXVIII vom Smp. 142–146° wurden in wasserfreiem Alkohol gelöst, mit 50 mg 10-proz. Pd-Kohle versetzt und 1 Std. bei 40° in H_2-Atmosphäre geschüttelt. Die Aufarbeitung ergab unverändertes Ausgangsmaterial.

b): Die aus a) regenerierte Substanz wurde in 10 ml Eisessig gelöst, mit 45 mg PtO_2, H_2O versetzt und 140 Min. bei 20° in H_2-Atmosphäre geschüttelt. Das nach üblicher Aufarbeitung erhaltene rohe Hydrierungsprodukt gab aus Aceton-Äther 95 mg Nadeln von XL vom Smp. 205–208°. Die Mutterlaugenrückstände (260 mg) wurden an 8 g Silicagel chromatographiert. Dabei wurden 250 mg XL eluiert, die aus Aceton-Äther 110 mg Kristalle vom Smp. 205–208° und 90 mg vom Smp. 204–207° gaben. In einem analog durchgeführten Hydrierungsversuch mit 120 mg XXXVIII vom Smp. 147–150° wurden 80 mg XL vom Smp. 207–209° erhalten, die nach 2maligem Umlösen aus Aceton-Äther bei 208–210° schmolzen; $[\alpha]_D^{20} = +60° \pm 2°$ (c = 1,15 in Chloroform). Das IR.-Absorptionsspektrum zeigte keine Bande mehr bei 6,08 μ (Doppelbindung).

$C_{25}H_{38}O_6$ (434,59) Ber. C 69,09 H 8,81% Gef. C 69,01 H 8,69%

3β-Acetoxy-16β,14-dihydroxy-5β,14β,17βH-ätiansäure-methylester (*XXXIII*) *aus XXXV.* 320 mg des Esters XXXV vom Smp. 190–198° wurden in 60 ml Methanol gelöst, mit 220 mg K_2CO_3 in 6 ml Wasser versetzt und 14 Std. bei 20° stehengelassen. Nach dem Neutralisieren mit verd. HCl wurde im Vakuum vom Methanol befreit und die verbliebene wässerige Lösung mit verd. H_2SO_4 eben kongosauer gemacht. Extraktion mit Chloroform-Äther-(1:4) und übliche Aufarbeitung der organischen Phase gab 305 mg Trockenrückstand. Aus Aceton-Äther 278 mg Prismen vom Smp. 166–169°, nach dem Umlösen Smp. 167–169°; $[\alpha]_D^{20} = +2,0° \pm 2°$ (c = 0,97 in Chloroform). Zur Analyse wurde 5 Std. bei 70° und 0,02 Torr getrocknet.

$C_{23}H_{36}O_6$ (408,52) Ber. C 67,62 H 8,88% Gef. C 67,37 H 8,91%

Acetylierung einer Probe von XXXIII gab in quantitativer Ausbeute den Ester XXXV vom Smp. 194–199°.

3β-Acetoxy-14-hydroxy-16-keto-5β,14β,17βH-ätiansäure-methylester (*XXXVI*) *aus XXXIII.* – a): 70 mg des Esters XXXIII vom Smp. 166–169° wurden in 0,4 ml Eisessig gelöst, auf 2° abgekühlt, mit total 0,9 ml 2-proz. CrO_3-Eisessiglösung im Laufe von 110 Min. versetzt und 15 Std. bei 2° stehengelassen. Hierauf wurde auf Eis gegossen und mit Chloroform-Äther-(1:4) erschöpfend extrahiert. Nach üblicher Aufarbeitung wurden 70 mg Rohprodukt erhalten. Aus Aceton-Äther 20 mg lange, rhombische Prismen vom Smp. 155–170°.

b): 85 mg XXXIII wurden in 4 ml Aceton gelöst, auf 5° abgekühlt und unter N_2-Begasung mit 0,08 ml 26-proz. CrO_3-Lösung[23]) versetzt. Die Aufarbeitung (siehe Bereitung des Esters XXVI) gab 80 mg rohes Dehydrierungsprodukt. Aus Aceton-Äther 65 mg Kristalle, die nach dem Umlösen bei 155–170° schmolzen; $[\alpha]_D^{25} = +69,8° \pm 4°$ (c = 0,66 in Chloroform). $FeCl_3$-Reaktion in Tetrahydrofuran erst nur schwach blau, nach längerem Stehen blauviolett. UV.-Absorptionsspektrum (in Alkohol): λ_{max} 256–258 mμ, log ε = 2,06.

3β-Acetoxy-14,16β-dihydroxy-5β,14β,17βH-ätiansäure-methylester (*XXXIII*) *aus XXXVI.* 70 mg des Esters XXXVI wurden in 3 ml Methanol gelöst, mit einer Lösung von 70 mg $NaBH_4$ in 2 ml 80-proz. Methanol versetzt und $1^1/_2$ Std. bei 20° stehengelassen. Hierauf wurde mit verd. H_2SO_4 angesäuert, mit Chloroform-Äther-(1:4) extrahiert, die organische Phase mit verd. H_2SO_4 und Wasser gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet, filtriert und eingedampft. Der Rückstand wurde an Al_2O_3 chromatographiert. Benzol-Chloroform-(1:3) eluierte 15 mg Substanz. Aus Aceton-Äther-Pentan Prismen vom Smp. 167–169°. Die Mischprobe mit dem oben beschriebenen Ester XXXIII schmolz ebenso. Das aus den übrigen Fraktionen gewonnene Material blieb amorph.

3β-Acetoxy-14,16β-dihydroxy-5β,14β,17αH-ätiansäure-methylester (*XV*) *und 3β-Acetoxy-14,16α-dihydroxy-5β,14β,17αH-ätiansäure-methylester* (*IX*) *aus XXVI.* 100 mg des 16-Ketoesters XXVI vom Smp. 141–147° wurden in 7 ml 90-proz. Methanol gelöst, innerhalb von 2 Std. in kleinen

Portionen mit der Lösung von 40 mg $NaBH_4$ in 5 ml Methanol versetzt, hierauf mit einer Mischung von 0,2 ml Eisessig und 5 ml 80-proz. Methanol auf ein pH von 8–9 gebracht und 2 Std. bei 20° stehengelassen. Nun wurde auf 0° abgekühlt, mit verd. H_2SO_4 eben kongosauer gemacht, der Niederschlag abfiltriert und mit Methanol gewaschen. Das klare Filtrat wurde im Vakuum vom Methanol befreit und die entstandene Fällung mit Chloroform-Äther-(1:4) extrahiert. Nach Waschen des letzteren mit Wasser, Trocknen über Na_2SO_4, Filtrieren und Eindampfen im Vakuum wurde das rohe Reduktionsprodukt (104 mg) an 3 g Al_2O_3 chromatographiert. Mit Benzol-Chloroform wurden 25 mg rohes XV eluiert. Aus Aceton-Äther Kristalle vom Smp. 180–182°; ebenso Misch-Smp. mit dem oben beschriebenen Ester XV. – Benzol-Chloroform-(2:3) und -(1:3) lösten den Ester IX von der Säule. Aus Aceton-Äther Kristalle vom Smp. 199–202°; ebenso Misch-Smp. mit dem oben beschriebenen Ester IX (Smp. 200–202°).

3β-Acetoxy-14-hydroxy-16β-tosyloxy-5β,14β,17βH-ätiansäure-methylester (*XXXIV*) *aus XXXIII.* 278 mg des Esters XXXIII vom Smp. 166–169° wurden in 2 ml Pyridin gelöst, mit 500 mg Tosylchlorid in 2 ml Pyridin versetzt und 110 Std. bei 40° stehengelassen. Die Aufarbeitung geschah wie bei der Bereitung des Tosylesters XVI beschrieben. Das rohe Tosylat XXXIV (373 mg) gab aus Aceton-Äther nach 2maligem Umkristallisieren eine Spitzenfraktion (85 mg) feiner Nadeln vom Smp. 137–138° und eine Kristallfraktion (250 mg) vom Smp. 135–137°; $[\alpha]_D^{19} = +28{,}9° \pm 2°$ ($c = 1{,}04$ in Chloroform). UV.-Absorptionsspektrum (in Methanol): λ_{max} 225 mμ, $\log \varepsilon = 4{,}11$ und 262 mμ, $\log \varepsilon = 2{,}80$. Die LASSAIGNE-Probe auf S war positiv.

3β,14,20-Trihydroxy-21-nor-5β,14β,17βH-pregnan (*XXX*) *und 3β,20-Diacetoxy-14-hydroxy-21-nor-5β,14β,17βH-pregnan* (*XXXI*) *aus XXXIV.* 250 mg des Tosylesters XXXIV vom Smp. 135–137° wurden in 12 ml Tetrahydrofuran gelöst, mit 500 mg $LiAlH_4$ in 12 ml wasserfreiem Äther versetzt, 45 Std. bei 20° stehengelassen, hierauf noch weitere 400 mg $LiAlH_4$ zugegeben und 6 Std. unter Rückfluss und Feuchtigkeitsausschluss auf dem Dampfbad gekocht. Die Aufarbeitung gab 150 mg rohes Reduktionsprodukt XXX, das aus Methanol-Aceton-Äther 48 mg Blättchen vom Smp. 190–197° und 62 mg vom Smp. 187–197° gab; $[\alpha]_D^{22} = -25° \pm 3°$ ($c = 0{,}96$ in Methanol). Die 62 mg XXX vom Smp. 187–197° wurden in 1 ml Pyridin mit 0,8 ml Acetanhydrid 16 Std. bei 60° stehengelassen und hierauf wie üblich aufgearbeitet. Das Rohprodukt (78 mg) gab aus Äther-Pentan 52 mg Kristalle von XXXI. Nach zweimaligem Umlösen feine prismatische Nadeln vom Smp. 130–133°; $[\alpha]_D^{23} = -16{,}5° \pm 2°$ ($c = 1{,}12$ in Chloroform). Die Mischprobe mit authentischem XXXI[11]) vom Smp. 131–134° schmolz bei 130–134°.

3β-Acetoxy-14,16β-cyclocarbodioxy-5β,14β,17βH-ätiansäure-methylester (*XXXVII*) *aus XXXIII.* 372 mg des Esters XXXIII vom Smp. 162–166° wurden in trockenem Benzol gelöst und letzteres im Vakuum verdampft. Der so wasserfrei gemachte Ester wurde in 13 ml Pyridin gelöst, mit 20 ml trockenem und alkoholfreiem Chloroform versetzt, auf etwa −10° abgekühlt, 20 ml einer auf −10° abgekühlten 20-proz. $COCl_2$-Lösung in Toluol zugegeben und 50 Min. bei −10° stehengelassen. Eine weitere Zugabe von 20 ml $COCl_2$-Lösung liess das Reaktionsgemisch zu einer dicken Masse erstarren, die nach 40 Min. auf die Schüttelmaschine gebracht und $3^1/_2$ Std. bei 20° dort belassen wurde, wobei das Reaktionsprodukt sich grösstenteils wieder verflüssigte. Unter guter äusserer Kühlung wurde dann mit kleinen Stückchen Eis zerlegt, mit verd. H_2SO_4 versetzt, mit Chloroform extrahiert, dieses mit Wasser gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet, filtriert und im Vakuum verdampft: 394 mg Rückstand als hellbrauner Schaum. Dieser zeigte im UV. selektive Absorption bei 295 mμ mit $\log \varepsilon = 3{,}34$ (z. T. Dien XXXIX enthaltend). Das ganze Material wurde an 15 g Al_2O_3 chromatographiert. Petroläther-Benzol-(1:1) bis Benzol eluierte in 6 Fraktionen total 90 mg Substanz; aus Äther-Pentan Kristalle vom Smp. 109–114° (Rest bis 135°) (= Dien XXXIX). Benzol-Chloroform-(9:1) bis -(2:3) lösten in 8 Fraktionen total 82 mg von der Säule. Aus Äther 56 mg Kristalle vom Smp. 220–240°; nach dem Umlösen aus Aceton-Äther-Petroläther wurden 45 mg rhombische Prismen vom Smp. 240–245° (Sint. ab 215°) erhalten; $[\alpha]_D^{18} = -8{,}5° \pm 2°$ ($c = 1{,}18$ in Chloroform). Das IR.-Absorptionsspektrum (in CH_2Cl_2) zeigte keine HO-Bande, dagegen Banden u. a. bei 5,72 μ (C=O) und 8,19 μ (C–O–C–). Zur Analyse wurde 5 Std. bei 80° und 0,02 Torr getrocknet.

$C_{24}H_{34}O_7$ (434,51) Ber. C 66,34 H 7,89% Gef. C 66,56 H 8,02%

Methanol-Chloroform-(1:99) eluierte im obigen Chromatogramm noch 167 mg Ausgangsester XXXIII.

ZUSAMMENFASSUNG

Es wird der Konstitutionsbeweis für eine Reihe von Abbausubstanzen erbracht, die im Verlaufe von jüngst veröffentlichten Untersuchungen über den Ozonabbau von 3,16-Di-O-acetylgitoxigenin erhalten worden waren.

Curriculum vitae

Ich, MOHAMMED (EL SAYED) RAGAB, wurde als Sohn des Staatsangestellten El-Sayed Ragab am 20. Juli 1936 in Samanoud (Ägypten) geboren.

Dort besuchte ich die «Primary and Secondary School» und bestand im Jahre 1952 die Reifeprüfung.

Hierauf studierte ich an der Universität Alexandrien Pharmazie, wo ich im Jahre 1956 das Staatsexamen ablegte.

Nachdem ich noch während 2 Jahren an dieser Universität als Assistent tätig gewesen war, immatrikulierte ich mich an der Universität Basel und begann im Wintersemester 1958/59 unter der Leitung von Herrn Prof. Dr. Kuno Meyer mit der Ausführung der vorliegenden Dissertation, wofür mir ein Stipendium von der «Mission Scolaire de la RAU» gewährt worden war.

Während meiner Basler Studienzeit besuchte ich die Vorlesungen und Praktika der folgenden Herren Professoren und Dozenten: H. Dahn, H. Erlenmeyer, S. Fallab, C. Grob, K. Leupin, K. Meyer, T. Reichstein, O. Schindler, Ch. Tamm und R. Wizinger.